

Jacek Mackiewicz^{1–3}, Marek Siemiątkowski⁴, Cezary Ścibiorski⁴, Krzysztof Krzemieniecki⁵

¹Katedra Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

²Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Onkologii

³Oddział Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

⁴Bristol-Myers Squibb Polska

⁵Klinika Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie

Nowe strategie leczenia zaawansowanego czerniaka: analiza danych klinicznych dla zarejestrowanych w Polsce wskazań

Novel treatment strategies in advanced melanoma:
clinical data analysis with regards to registered indications in Poland

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jacek Mackiewicz
Katedra Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
e-mail: jmackiewicz@biocontract.com

STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwuje się ogromny postęp w leczeniu zaawansowanego czerniaka. Z jednej strony duże nadzieje budzi aktywna immunoterapia, a zarejestrowany w 2011 roku w Polsce ipilimumab pozwala na uzyskanie długotrwałych przeżyć u części chorych. Inna strategia leczenia polega na terapiach ukierunkowanych molekularnie wobec specyficznych punktów uchwytu. Takim przykładem są inhibitory kinazy BRAF — vemurafenib i dabrafenib. Obie grupy leków cechuje inna kinetyka odpowiedzi (ipilimumab — późne, ale często długo utrzymujące się odpowiedzi, jednak występujące tylko u części chorych; vemurafenib oraz dabrafenib — szybkie, ale często przejściowe odpowiedzi u większości chorych). Zastosowanie inhibitorów BRAF zaleca się szczególnie u chorych z dynamicznym postępem choroby. W przypadku ipilimumabu należy zwrócić uwagę na specyficzny profil działań niepożądanych (np. o podłożu immunologicznym) wymagający wczesnej diagnostyki, a także stosownej edukacji chorego, przede wszystkim postępowania według ustalonych algorytmów. Wiele toczących się obecnie badań z zastosowaniem różnych immunoterapeutyków oraz inhibitorów kinaz, a także ich kojarzenia, stwarza nowe możliwości poprawy efektów terapeutycznych u chorych na zaawansowanego czerniaka.

Słowa kluczowe: czerniak, ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, terapie skojarzone

ABSTRACT

An enormous progress can be observed over recent years in the treatment of advanced melanoma. First of all, there are great expectations regarding active immunotherapy, and ipilimumab, registered in Poland in 2011 allows long-term survival in some patients. Another therapeutic strategy involves specific molecularly targeted therapies, such as BRAF kinase inhibitors — vemurafenib and dabrafenib. These two classes of drugs are characterized by different kinetics of response (ipilimumab — late, but frequently long-lasting response, however apparent only in some patients; vemurafenib and dabrafenib — quick, but often only temporary response in most patients). BRAF inhibitors are particularly recommended for patients with rapid disease progression. Particular caution should be exercised when administering ipilimumab, due to its specific profile of side effects (e.g. immune-mediated reactions), which demands an early diagnostic and appropriate patient education, but most of all, the patients should be managed according to predetermined algorithms. A lot of ongoing trials using diverse immunotherapeutics and kinase inhibitors, in monotherapy or in combination therapy, create new possibilities for improvement of the therapeutic effects in patients with advanced melanoma.

Key words: melanoma, ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, combination therapies

Wstęp

W 2010 roku w Polsce odnotowano 2545 nowych zachorowań na czerniaka (1195 u mężczyzn i 1350 u kobiet) oraz 1191 zgonów (621 u mężczyzn i 570 u kobiet) z powodu tego nowotworu [1]. Czerniaki należą do nowotworów o największej kinetyce wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1982–2002 liczba nowych zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Co więcej, chorują osoby coraz młodsze (mediana 51 lat). W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ograniczony jest do zmiany pierwotnej, podczas gdy stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie jedynie u odpowiednio około 15% i 5% chorych.

Wzrastającej liczbie nowych zachorowań towarzyszy złe rokowanie zaawansowanych postaci czerniaka i brak skutecznego leczenia. Do 2011 roku w Europie zarejestrowane były tylko dwa leki przeznaczone do leczenia chorych na przerzutowego czerniaka — dakarbazyna (DTIC) i fotemustyna (niektóre kraje europejskie). Odsetki obiektywnych odpowiedzi klinicznych po zastosowaniu DTIC czy fotemustyny nie przekraczają 15%, natomiast mediana całkowitego przeżycia chorych (OS, *overall survival*) się nie zmienia i wynosi około 6–7 miesięcy [2, 3]. Chemioterapia wielolekowa zawierająca DTIC wiąże się z wyższym odsetkiem odpowiedzi klinicznych niż w przypadku zastosowania DTIC w monoterapii, jednocześnie jednak powoduje wyższą toksyczność bez wpływu na wydłużenie mediany OS [4]. W metaanalizie 42 badań klinicznych przeprowadzonej u 2100 chorych na przerzutowego czerniaka wykazano, że mediana OS wynosi 6,2 miesiąca, a roczne przeżycia są obserwowane jedynie u 25,5% badanych [5].

Nowe strategie terapeutyczne

Genezę złego rokowania u chorych na zaawansowanego czerniaka oraz powiązany z nim dotychczasowy brak skutecznych terapii należy rozpatrywać w kontekście przynajmniej kilku przyczyn. Po pierwsze, czerniaki należą do niezwykle heterogennych nowotworów pod względem możliwej aktywacji wielu różnych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych. Brak jednego punktu uchwytu może wymagać personalizacji leczenia, jednak plastyczność fenotypowa komórek czerniaka po ekspozycji na taką terapię może prowadzić do patologicznej aktywacji szlaku proliferacyjnego w innym miejscu lub aktywacji szlaków alternatywnych (*in-pathway* oraz *cross-pathway*) [6]. Po drugie, postać zaawansowana tego nowotworu cechuje się dużą niestabilnością genetyczną [7], co prowadzi do ryzyka ewolucji klonalnej (z odmiennym fenotypem zmian przerzutowych w stosunku do zmiany pierwotnej) oraz plastyczności geno-

typowej w przebiegu zastosowanego leczenia. W końcu strategia projektowania badań klinicznych, szczególnie w przypadku aktywnej immunoterapii, wymaga istotnych modyfikacji [8, 9].

Szczegółowy opis różnych szlaków proliferacyjnych przedstawiono w wielu wcześniejszych opracowaniach. Największe znaczenie ma ścieżka sygnałowa MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) odpowiedzialna za kontrolę proliferacji, różnicowania oraz apoptozę komórki nowotworowej. Zaburzenia w obrębie tego szlaku prowadzą do wzrostu i progresji nowotworu i są głównie spowodowane mutacją aktywującą syntezę kinazy BRAF (*B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*) (40–60% przypadków), ale również mutacją NRAS (*neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*) (27%). Obie wymienione mutacje nie występują równocześnie u tych samych chorych. U kolejnych 14% chorych stwierdza się mutacje w obrębie genu NF1 (*neurofibromatosis type 1*). Mutacje te mogą w pojedynczych przypadkach współistnieć z mutacją BRAF i NRAS. U 6% chorych nie stwierdza się mutacji w żadnym z 3 powyższych genów. Ponadto w czerniakach zidentyfikowano mutacje w onkogenie C-KIT, GNAQ, GNA11, a także mutacje w genach supresorowych PTEN, p53 czy w genie CDKN2A [10–13].

Identyfikacja zaburzeń genetycznych oraz zrozumienie podstawowych mechanizmów prowadzących do progresji czerniaka stwarzają nowe możliwości rozwoju terapii ukierunkowanych molekularnie. Ostatnio zidentyfikowano nowe mutacje, tak zwane „*driving mutation*”, charakterystyczne dla czerniaka indukowanego ekspozycją na słońce [zależnego od ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe (UV)] [14]. Dotychczas w badaniach klinicznych testowano różne inhibitory kinaz (m.in. inhibitory wielokinazowe — sorafenib; inhibitory BRAF — wemurafenib, dabrafenib; inhibitory MEK — trametynib). Wemurafenib, dabrafenib i trametynib są zarejestrowane w Europie do leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka (ostatnio w Stanach Zjednoczonych dopuszczono do obrotu leczenie skojarzone dabrafenibu z trametynibem). Wemurafenib i dabrafenib są silnymi selektywnymi inhibitorami kinazy BRAF V600, a ich zastosowanie u chorych na czerniaka, których guzy wykazują mutację w genie BRAF V600, skutkuje zahamowaniem proliferacji komórek nowotworowych [15, 16]. Cechą charakterystyczną terapii blokujących poszczególne kinazy jest ryzyko wystąpienia wtórnej oporności, która spowodowana jest głównie ominięciem zablokowanego szlaku sygnałowego. Wtórna oporność może być przełamana poprzez zastosowanie terapii skojarzonej polegającej na użyciu dodatkowego leku hamującego inną kinazę, na przykład MEK w obrębie tej samej lub alternatywnej ścieżki sygnałowej [6]. Zaletą terapii ukierunkowanej molekularnie jest personalizacja leczenia polegająca na selekcji chorych, którzy odpowiedzą na leczenie.

Odmianą strategię leczenia zaawansowanego czerniaka stanowi terapia polegająca na modulowaniu aktywności układu immunologicznego chorego. Skuteczna immunoterapia jest uwarunkowana wieloma czynnikami, które obejmują: efektywność immunologicznych komórek efektorowych, uaktywnienie dodatkowych ochronnych antygenów nowotworowych, wyeliminowanie mechanizmów immunosupresyjnych zarówno ogólnoustrojowych, jak i lokalnych indukowanych przez nowotwór w mikrośrodowisku guza. Różne strategie immunoterapii testowane u chorych na czerniaka obejmują: terapeutyczne szczepionki rakowe, terapie adoptywne (infuzje stymulowanych autologicznych limfocytów T), przeciwciała monoklonalne, strategie hamujące lub eliminujące molekularne czy komórkowe mediatory immunosupresji zależnej od nowotworu [*immune checkpoints*, np. CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*), PD-1 (*programmed cell death 1*), PD-2 (*programmed cell death 2*), PD-1L (*programmed cell death 1 ligand*)] czy limfocyty T regulatorowe. Pomimo licznych badań klinicznych oceniających różne strategie immunoterapii zaawansowanego czerniaka dotychczas zarejestrowano tylko ipilimumab.

Ipilimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi 4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4). Antygen CTLA-4 hamuje aktywację limfocytów T. Ipilimumab blokuje sygnał CTLA-4, co wywołuje aktywację i proliferację limfocytów T, między innymi klonów swoistych eliminujących komórki czerniaka. Działanie ipilimumabu jest jednak nieswoiste, co może prowadzić do wystąpienia tak zwanych immunozależnych działań niepożądanych [17].

U chorych leczonych ipilimumabem regresję zmian nowotworowych obserwuje się stosunkowo rzadko. Charakteryzują się one swoistą dla immunoterapii kinetyką [8, 9, 18] — występują późno, mogą być poprzedzone progresją i często są długotrwałe. W badaniu klinicznym III fazy odpowiedź na leczenie uzyskano jedynie u 11% (15/137) chorych. Jednak odpowiedź kliniczna utrzymywała się u 60% powyższych pacjentów (9/15) przez ponad 2 lata. W dodatku u niektórych chorych z progresją lub stabilizacją choroby obserwowano opóźnioną w czasie częściową, a rzadziej całkowitą odpowiedź kliniczną [19]. Długotrwały efekt terapeutyczny i wieloletnie przeżycia u około 20% badanych pozostających w nawet 10-letniej obserwacji przedstawiono w analizie zbiorczej 4846 chorych uczestniczących w 12 badaniach klinicznych oraz w programie rozszerzonego dostępu [20]. W chwili obecnej jest to jedyny lek, którego zastosowanie daje efekt w postaci tak odległych przeżyć u tak wielu chorych na zaawansowanego czerniaka.

U chorych na przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF leczonych wemurafenibem obserwuje się regresję guzów nowotworowych, które występują krótko po

rozpoczęciu leczenia (mediana 1,45 mies.) [15]. Ponadto, odsetek obiektywnych odpowiedzi [całkowita odpowiedź (CR, *complete response*) + częściowa odpowiedź (PR, *partial response*)] wynosi 57%, natomiast CR pojawiają się rzadko (5%). Odpowiedzi kliniczne są przejściowe, gdyż u większości chorych rozwija się wtórna oporność na leczenie [21]. Podobny odsetek obiektywnych odpowiedzi (59%) zanotowano u chorych na zaawansowanego czerniaka leczonych dabrafenibem [22].

Profil toksyczności obu grup leków jest odmienny, a wynika to z odrębności mechanizmów ich działania. W trakcie terapii ipilimumabem może dochodzić do aktywacji klonów limfocytów autoreaktywnych odpowiadających za wystąpienie działań niepożądanych określanych jako immunozależne (irAEs, *immune related adverse events*) [23]. W badaniu rejestracyjnym oceniającym skuteczność ipilimumabu irAEs w stopniu 3 i 4 obserwowano u 10–15% chorych, natomiast każdego stopnia aż u 60% chorych. Do najczęstszych irAE należą: zmiany skórne, biegunka czy zapalenie błony śluzowej jelita grubego (*colitis*), autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zaburzenia endokrynologiczne w postaci niewydolności przysadki, nadnerczy lub tarczycy [24]. Natomiast podczas leczenia inhibitorami BRAF rzadko obserwuje się ciężkie powikłania, a terapia jest ogólnie dobrze tolerowana. Profil toksyczności wemurafenibu i dabrafenibu jest zbliżony, jednak w przypadku wemurafenibu częściej obserwuje się występowanie raka kolczystokomórkowego skóry oraz nadwrażliwość na światło, natomiast w przypadku dabrafenibu zmiany o typie hiperkeratozy oraz gorączki polekowej [15, 16, 25]. Nieznane są jednak jeszcze odległe działania niepożądane, które często towarzyszą długotrwałym terapiom inhibitorami kinaz.

Wszystkie cztery leki są zarejestrowane u chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka [26]. W przypadku wemurafenibu, dabrafenibu i trametynibu konieczne jest dodatkowo potwierdzenie obecności mutacji w genie *BRAF V600* [22, 27].

Analiza danych klinicznych

Rejestracja ipilimumabu, wemurafenibu i dabrafenibu w opisanych powyżej wskazaniach została przeprowadzona na podstawie wyników trzech randomizowanych badań klinicznych III fazy (odpowiednio CA184-020, BRIM-3, BREAK-3).

Wemurafenib

Odmianą kinetyka odpowiedzi na zastosowane leczenie immunopotencjalizujące oraz terapię ukierunkowaną molekularnie wymaga odmiennego spojrzenia na

parametry oceniające skuteczność obu terapii. W grupie chorych leczonych wemurafenibem uzyskano szybko odpowiedź obiektywną u 48% (a w dłuższej obserwacji u 57%) badanych (wobec 5% w grupie z DTIC), jednak odpowiedzi miały charakter stosunkowo krótkotrwały, mediana czasu do progresji wyniosła 5,3 miesiąca, a w dłuższej obserwacji 6,9 miesiąca [15, 21]. Z uwagi na niezgodny z normalnym (nieodwzorowany krzywą Gaussa) rozkład danych (długotrwałe przeżycia, ale tylko u ok. 25% chorych leczonych ipilimumabem, oraz szybkie, ale u części chorych krótkotrwałe odpowiedzi na wemurafenib) w analizie przeżycia podano dla obu leków nie tylko medianę (jako parametr pokazujący, że przynajmniej połowa chorych uzyskała taki lub lepszy wynik), ale również średnią (uwzględniającą też długotrwałe i krótkotrwałe przeżycia u mniej niż połowy chorych) [28, 29]. U chorych leczonych wemurafenibem różnica mediany OS wynosi 3,6 miesiąca (13,2 vs. 9,6 mies.) [27] (wg aktualizacji badania III fazy prezentowanej podczas konferencji *American Society of Clinical Oncology* — ASCO 2012 — to 3,9 mies. dla daty odcięcia 1.02.2012; [21]), natomiast różnica średniej waha się od 1,1 miesiąca (13,2 vs. 12,1 mies.) [29] do 2,2 miesiąca [30]. W pierwszych obserwacjach badania BRIM-3 leczenie wemurafenibem obniżało ryzyko zgonu o 63% [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,37; 95-proc. przedział ufności (95% CI, *confidence interval*) 0,26–0,55], poprawa ta była jednak mniej widoczna po dłuższym okresie obserwacji i wynosiła 56% (HR = 0,44; 95% CI 0,33–0,59, odcięcie 31.03.2011) i 38% (HR = 0,62; 95% CI 0,49–0,77, odcięcie 3.10.2011), a następnie 30% (HR = 0,70; 95% CI 0,57–0,87, odcięcie 1.02.2012) [15, 21, 27]. W analizie podgrup u badanych leczonych wemurafenibem wykazano znamienne poprawę przeżycia chorych o wyższym stopniu zaawansowania (IV-M1c) w porównaniu z grupą leczoną dakarbazyną. Jednak w stadium IIIC oraz IV-M1a i M1b różnica w przeżyciach pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną nie była znamienna [21]. Zgodnie z zaleceniami zastosowanie wemurafenibu należy w pierwszej kolejności rozważyć u chorych z szybkim postępem choroby, dużą masą nowotworu i/lub objawami choroby, jak to postuluje się między innymi w wytycznych amerykańskich [31] oraz polskich [32].

Dabrafenib

Wyniki leczenia w badaniu III fazy oceniającym skuteczność dabrafenibu u chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją *BRAF V600E* były zbliżone do tych obserwowanych u badanych leczonych wemurafenibem. U chorych leczonych dabrafenibem odnotowano obiektywne odpowiedzi u 53% badanych (3% CR) [16], a w późniejszej obserwacji u 59% [22]. Mediana

czasu trwania odpowiedzi wynosiła 5,6 miesiąca [16], a w dłuższej obserwacji 8 miesięcy i była podobna jak w grupie kontrolnej z DTIC (7,6 mies.) [22]. U chorych poddanych terapii dabrafenibem zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) w porównaniu z leczonymi DTIC: 5,1 vs. 2,7 miesiąca (HR = 0,30; $p < 0,0001$) [16], a w późniejszej obserwacji 6,9 vs. 2,7 miesiąca (HR = 0,37; $p < 0,0001$) [22]. W aktualnej analizie (czerwiec 2012) nie wykazano różnicy w przeżyciu pomiędzy dabrafenibem i DTIC [mediana OS odpowiednio 18,2 i 15,6 mies., HR = 0,76 (0,48–1,21)] [25].

Trametynib

W lipcu 2014 roku Komisja Europejska zarejestrowała trametynib (inhibitor kinazy MEK) do leczenia chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z potwierdzoną mutacją w genie *BRAF V600*. Trametynib nie jest wskazany u chorych leczonych wcześniej inhibitorem BRAF. Podstawą rejestracji leku były wyniki badania III fazy (METRIC), do którego zakwalifikowano 322 chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją w genie *BRAF V600E* i *V600K*. Włączeni do badania chorzy nie mogli wcześniej otrzymać więcej niż jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej. Ponadto nie mogli być wcześniej leczeni inhibitorami BRAF (wemurafenib, dabrafenib) lub ipilimumabem. W jednym ramieniu badania chorzy otrzymywali trametynib, w drugim chemioterapię. U chorych leczonych trametynibem zaobserwowano wydłużenie mediany PFS w porównaniu z badanymi otrzymującymi chemioterapię — 4,8 vs. 1,5 miesiąca (HR = 0,45; 95% CI 0,33–0,63; $p < 0,001$). Odsetek 6-miesięcznego przeżycia chorych był wyższy w grupie leczonej trametynibem — 81% vs. 67% (HR = 0,54; 95% CI 0,32–0,92; $p = 0,01$). Prawie połowa chorych (47%), u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii, otrzymała trametynib. Do najczęstszych działań niepożądanych po zastosowaniu trametynibu należały: wysypka skórna (57%), biegunka (43%), obrzęki (42%), zapalenie błony śluzowej żołądka (15%), nadciśnienie tętnicze (15%), ból brzucha (13%), krwawienie (13%) [33].

Ipilimumab

U chorych leczonych ipilimumabem po niepowodzeniu wcześniejszej terapii odpowiedzi obiektywne uzyskano jedynie u 11% [korzyść kliniczną = CR + PR + stabilizację choroby (SD, *stable disease*) u 28,5%], które jednak miały często charakter długotrwały [24]. Ponadto,

w niektórych przypadkach po progresji obserwowano późne częściowe remisje, co powodowało, że u około 25% chorych będących w długiej obserwacji odnotowano 4–5-letnie przeżycia z charakterystycznym „wypłaszczeniem” krzywej Kaplan-Meiera po stronie prawej [24]. Różnica w medianie przeżycia dla porównania ipilimumabu *versus* gp 100 wynosi 3,7 miesiąca (10,1 vs. 6,4 mies.), ale już różnica w średniej przeżycia sięga od 6,9 miesiąca (16,4 vs. 9,5 mies.) do 7 miesięcy (18,5 vs. 11,5 mies.) [29]. Obserwowane wydłużenie mediany OS u chorych leczonych ipilimumabem było podobne w większości podgrup (stan zaawansowania choroby, wcześniejsze leczenie IL-2 oraz wiek). Jednakże u kobiet powyżej 50. roku życia dane oceniające poprawę OS są ograniczone ze względu na niewielką liczbę pacjentek [26].

Potwierdzenie skuteczności ipilimumabu stanowią wyniki badania u chorych na zaawansowanego czerniaka otrzymujących w pierwszej linii terapii ipilimumab w skojarzeniu z dakarbazyną w porównaniu z samą dakarbazyną, w którym również odnotowano poprawę przeżycia (mediana OS 11,2 vs. 9,1 mies., odsetek przeżyć po 1 roku 47,3% vs. 36,3%, po 2 latach 28,5% vs. 17,9% i po 3 latach 20,8% vs. 12,2%) [34]. W 2013 roku opublikowano długookresowe wyniki tego badania, 5-letnie przeżycia wyniosły 18,2% w porównaniu z 8,8% w grupie kontrolnej [35].

Nowe możliwości leczenia systemowego rozsiańego czerniaka — uwagi praktyczne

Dotychczas jedynie w przypadku ipilimumabu wykazano długotrwałe, czasem nawet prawie 10-letnie przeżycia obserwowane u około 20% chorych [20]. Poprawę dotyczącą przeżycia odnotowano również u chorych leczonych wemurafenibem, jednak obserwacje te są krótkotrwałe, a najdłuższe odnotowane dotychczas przeżycia w badaniu nie przekraczają 3 lat [21, 22]. W przypadku dabrafenibu nie udowodniono w pierwszych okresowych analizach w badaniu III fazy poprawy przeżycia u chorych z zaawansowanym czerniakiem [HR = 0,76 (0,48–1,21)] [16]. Inhibitory BRAF charakteryzują się bardzo szybką remisją kliniczną guza (mediana 1,45 mies. w przypadku zastosowania wemurafenibu), którą obserwuje się u większości chorych, jednak z powodu głównie nabytej oporności mediana czasu do progresji wynosi poniżej 7 miesięcy [16, 21, 36]. Progresja choroby po zastosowaniu inhibitorów BRAF może mieć gwałtowny przebieg u części chorych. Dla przykładu 12% chorych biorących udział w badaniu BRIM-2 zmarło w ciągu 28 dni od podania ostatniej dawki wemurafenibu [37]. Ten gwałtowny przebieg choroby po progresji również występował w badaniu BRIM-3, jednak zaledwie 6,5% chorych zmarło w ciągu 28 dni

od zakończenia leczenia wemurafenibem [38]. Z kolei leczenie ipilimumabem charakteryzuje się powolną regresją nowotworu, która występuje później i rzadziej, ale trwa dłużej. Jednak odsetek odpowiedzi jest niski [19, 38]. Różnica w mechanizmie działania i efektach klinicznych oraz odmienne wskazania rejestracyjne obu grup leków w Europie powodują, że wykorzystanie każdego z nich w praktyce należy rozważyć w różnych grupach chorych. Co więcej, obie terapie mogą w przyszłości się uzupełniać, a to stanowi wskazanie do ich skojarzenia. Otwarte pozostaje pytanie, czy powinny być stosowane jednocześnie, czy sekwencyjnie.

Istnieją dane z badań przedklinicznych, w których wykazano, że zahamowanie BRAF V600 może oddziaływać synergistycznie w celu podtrzymania funkcji limfocytów T i potencjalnie wzmacniać prezentację antygenu na komórkach czerniaka. Może również wzmacniać ich rozpoznawanie przez limfocyty T swoiste dla czerniaka, co w konsekwencji może zwiększać wrażliwość tego nowotworu na immunoterapię [40]. Konieczne jest więc przeprowadzenie badań klinicznych w celu weryfikacji tych hipotez. Obecnie nie ma wyników badań klinicznych, które uzasadniałyby kojarzenie inhibitorów BRAF z ipilimumabem w praktyce klinicznej.

Toczy się dyskusja na temat sekwencyjnego użycia obu strategii terapeutycznych. Zahamowanie BRAF pozwalałoby na szybką redukcję masy nowotworu, a ipilimumab mógłby wprowadzić chorego w długotrwałą remisję. Istnieje również koncepcja odwróconego podania leków. U chorych w dobrym stanie ogólnym — *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0–1 — mediana przeżycia była większa przy leczeniu sekwencją ipilimumabu, a następnie inhibitor BRAF w porównaniu z leczeniem inhibitorem BRAF, a następnie ipilimumabem (14,5 vs. 9,9 mies., $p = 0,04$ [41]). Obecnie nie rekomenduje się terapii sekwencyjnej poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi. Obserwując różnice kliniczne między omawianymi grupami leków, można sugerować stosowanie inhibitorów BRAF u chorych (z mutacją) z szybką dynamiką choroby, dużą masą nowotworu i gwałtownie narastającymi dolegliwościami związanymi z przebiegiem czerniaka. Szybkie działanie inhibitorów BRAF pozwala na kontrolę choroby, co ma nie tylko znaczenie kliniczne, ale i psychologiczne, motywując chorych do dalszego leczenia i stosowania się do wymogów terapii. Ponadto terapia inhibitorami BRAF jest względnie dobrze tolerowana, a ciężkie powikłania występują sporadycznie. W przypadkach, w których masa nowotworu jest mniejsza, objawy choroby nowotworowej mniej nasilone, a jej przebieg wolny, można rekomendować użycie ipilimumabu. Jego zastosowanie w takiej grupie chorych może prowadzić do wolno rozwijającej się remisji, stwarzając jednak szansę na jej wydłużony charakter. Konieczna jest edukacja chorych, obejmująca informacje o wolnym działaniu leku, a nawet

możliwym powiększeniu się zmian nowotworowych we wstępnym etapie leczenia, co w przypadku chorych może demotywująco wpływać na dalszą terapię. Mechanizm działania ipilimumabu ma szczególny charakter. Jego efekt kliniczny może być znacząco opóźniony, a efekt immunologiczny w stosunku do zmian nowotworowych może ujawnić się dopiero po wielu tygodniach, a nawet miesiącach po jego zastosowaniu. Reakcja immunologiczna w tym wypadku jest szczególnie indywidualna. Oceniając efekt ipilimumabu, należy zachować szczególną cierpliwość, by nie doprowadzić do przedwczesnego przerwania terapii. Podczas badań klinicznych opisano 4 mechanizmy powstawania odpowiedzi na ipilimumab:

- remisja w obrębie wyjściowych zmian przerzutowych;
- wolne, regularne zmniejszanie się masy nowotworu;
- początkowy wzrost masy nowotworu z następową remisją;
- pojawienie się nowych zmian przerzutowych, a następnie remisja zarówno nowych, jak i wyjściowych zmian przerzutowych.

W takich przypadkach często użycie klasyfikacji *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) lub Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) prowadziłoby do przedwczesnego rozpoznania progresji nowotworu. Z pomocą przychodzi nowa klasyfikacja oparta na irRC (*immune-related response criteria*) [9], która ułatwia ocenę odpowiedzi na immunoterapię. Skala ta wciąż jest dyskutowana, ale trwa już proces jej walidacji.

W przypadku leczenia ipilimumabem należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia irAEs wynikających z aktywacji układu odpornościowego. Szczególne znaczenie ma wczesna diagnostyka powikłań oraz postępowanie zgodne z przyjętymi algorytmami [42, 43] zwalidowanymi również przez polskich ekspertów [44]. Równie istotna jest odpowiednia edukacja chorego pod kątem wczesnego zgłaszania, często niespecyficznych, objawów (np. biegunka), których podłożem mogą być irAEs.

Rekomendacje *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2014 roku [31] dotyczące postępowania u chorych na rozsiały czerniaka bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego proponują leczenie systemowe. Jako preferowane leczenie (kategoria 1 wiarygodności danych) wymieniają ipilimumab i inhibitory BRAF. W grupie chorych z mutacją genu BRAF, a w szczególności z objawową chorobą, rekomendacje wskazują na możliwość zastosowania inhibitorów BRAF. W przypadku braku tolerancji inhibitorów BRAF możliwe jest zastosowanie inhibitora MEK (trametynibu). Wciąż niezadowolające wyniki leczenia kazały także rozważać opcje leczenia w badaniu klinicznym. Rekomendacje NCCN wskazują też na inne leki o mniejszej aktywności w leczeniu czerniaka (dakarbazyne, temozolomid, imatinib u chorych z mutacją C-KIT, leczenie skojarzone z 2–3 cytotatyków w skojarzeniu

z interferonem alfa lub interleukiną 2, paklitaksel lub jego skojarzenie z karboplatiną).

Obecne zalecenia polskich ekspertów stanowią: „Ponieważ inhibitory BRAF u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF powodują szybką odpowiedź i kontrolę nowotworu u większości chorych, przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności (mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi ok. 6–7 miesięcy), leki te powinno się rozważać jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu. Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji leczenia ipilimumabem i wemurafenibem u chorych na czerniaki z obecnością mutacji BRAF, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po leczeniu ipilimumabem. U chorych na czerniaki bez mutacji BRAF podstawową opcją w drugiej linii terapii jest ipilimumab” [32].

Perspektywy badawcze

Niedawno opublikowane wyniki dwóch badań III fazy wskazują na wysoką aktywność połączenia inhibitora BRAF (wemurafenib lub dabrafenib) z inhibitorem MEK (kobimetynib lub trametynib) w porównaniu z zastosowaniem samego inhibitora BRAF u chorych na zaawansowanego czerniaka prezentującego mutację w genie *BRAF V600E/K* (wemurafenib, kobimetynib) oraz *BRAF V600E* (dabrafenib, trametynib) [45, 46]. Terapia skojarzona wiązała się z wyższym odsetkiem odpowiedzi klinicznych w wyniku zastosowanego leczenia oraz zmniejszeniem ryzyka zgonu. Wykorzystanie połączenia inhibitora BRAF z inhibitorem MEK było podobnie tolerowane w porównaniu z monoterapią. Obecnie terapia składająca się z dabrafenibu i trametynibu jest zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych. Duże nadzieje budzi stosowanie leków ukierunkowanych na aktywność receptora PD1 [24]. Najnowsze wyniki badania III fazy dokumentują poprawę przeżycia oraz PFS u chorych leczonych niwolumabem wobec DTIC w I linii zaawansowanego czerniaka (odsetek rocznych przeżyć 73% vs. 42%, HR = 0,42, p < 0,001) [47]. Również w drugiej linii wykazano przewagę leczenia niwolumabem w zakresie zmniejszenia ryzyka progresji choroby (zbyt krótka obserwacja w zakresie oceny wpływu na OS) [48]. Obecnie trwają badania III fazy oceniające skuteczność skojarzenia anty-CTLA-4 z anty-PD1 (www.clinicaltrials.gov). W przyszłości rozważa się również skojarzone stosowanie immunoterapii (anty-PD1) w połączeniu z inhibitorami BRAF. Ponadto skojarzenie terapii anty-CTLA-4 ze szczepionkami czerniakowymi mogłoby umożliwić aktywację oraz ekspansję swoistych limfocytów T skierowanych przeciwko antygenom czerniaka, przy jednoczesnym ograniczeniu

reakcji autoimmunologicznych powodujących irAEs [49]. Wykazano również, że indukcyjne zastosowanie szczepionek czerniakowych wzmacnia endogenną odpowiedź przeciwnowotworową układu immunologicznego i wpływa na nasilenie ekspresji ligandu PD 1 (PD 1L), dając większą szansę powodzenia terapii anty-PD 1 [50].

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 08.10.2014.
2. Avril M.F., Aamdal S., Grob J.J. i wsp. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1118–1125.
3. Serrone L., Zeuli M., Segal F.M. i wsp. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2000; 19: 21–34.
4. Eigentler T.K., Caroli U.C., Radny P. i wsp. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systemic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 748–759.
5. Korn E.L., Liu P.Y., Lee S.J. i wsp. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 527–534.
6. Blank C.U., Hooijkaas A.J., Haanen J.B. i wsp. Combination of targeted therapy and immunotherapy in melanoma. *Cancer Immunol. Immunother.* 2011; 60: 1359–1371.
7. Chin L., Garraway L.A., Fisher D.E. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev.* 2006; 20: 2149–2182.
8. Mackiewicz J., Mackiewicz A. Design of clinical trials for therapeutic cancer vaccines development. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 625: 84–89.
9. Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S. i wsp. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 7412–7420.
10. Curtin J.A., Fridlyand J., Kageshita T. i wsp. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2135–2147.
11. Curtin J.A., Busam K., Pinkel D. i wsp. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4340–4346.
12. Sharpless E., Chin L. The INK4a/ARF locus of melanoma. *Oncogene* 2003; 22: 3092–3098.
13. Van Raamsdonk C.D., Bezrookove V., Green G. i wsp. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 2009; 457: 599–602.
14. Hodis E., Watson I.R., Kryukov G.V. i wsp. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012; 150 (2): 251–263.
15. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2507–2516.
16. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. i wsp. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl.): abstr. LBA8500.
17. Morse M.A. Technology evaluation: Ipilimumab, Medarex/Bristol-Myers Squibb. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2005; 7: 588–597.
18. Nawrocki S., Mackiewicz A. Clinical trials of active cancer immunotherapy. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2007; 16 (8): 1137–1141.
19. Ottensmeier C., Weber J., Haanen J.B. i wsp. Ipilimumab produces durable objective responses in patients with previously treated, advanced melanoma: results from a phase III trial. *ESMO Meeting* 2010: abstr. 3419.
20. Schadendorf D., Hodi F., Robert C. i wsp. Pooled Analysis of Long-term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Metastatic or Locally Advanced, Unresectable Melanoma. Konferencja ESMO-ECCO, Amsterdam 2013: abstr. 24LBA.
21. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. i wsp. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl.): abstr. 8502.
22. ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafinlar (dabrafenib) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf, dostęp 07.2014.
23. Weber J. Ipilimumab: controversies in its development, utility and autoimmune adverse events. *Cancer Immunol. Immunother.* 2009; 58: 823–830.
24. Hodi F., O'Day S., McDermott D. i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 711–723.
25. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. i wsp. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstr. 9013.
26. ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (ipilimumab) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf, dostęp 07.2014.
27. ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego Zelboraf (vemurafenib), www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf, dostęp: 07.2014.
28. Davies A., Briggs A., Schneider J. i wsp. The Ends Justify the Mean: Outcome Measures for Estimating the Value of New Cancer Therapies. *Health Outcomes Research in Medicine* 2012; 3: e25–e36.
29. Łanda K., Nowicki M., Bagińska A. i wsp. Ocena krytyczna badań klinicznych dotyczących stosowania ipilimumabu i vemurafenibu w leczeniu zaawansowanej postaci czerniaka skóry. HTA Audit 2012; wersja 2.5 (03.2012).
30. Karweit J., Wolfe S., Kotopatz S. i wsp. Assessing relative clinical value within three metastatic diseases. ISPOR 15th Annual European Congress, November 3–7, 2012; Berlin, Germany. Abst + poster PRM2.
31. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. wersja 2.2014; www.nccn.org, dostęp 03.2014.
32. Rutkowski P., Wysocki P., Nowecki Z. i wsp. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku. *Onkol. Prakt. Klin.* 2012; 8 (6): 219–233.
33. Flaherty K.T., Robert C., Hersey P. i wsp. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (2): 107–114.
34. Robert C., Thomas L., Bondarenko I. i wsp. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2517–2526.
35. Maio M., Bondarenko I., Robert C. i wsp. Survival analysis with 5 years of follow-up in a phase III study of ipilimumab and dacarbazine in metastatic melanoma. ESMO-ESMO Conference 2013: abstr. 3704.
36. Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L. i wsp. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 707–714.
37. Clinical Trial Result Information: An open-label multicenter study on the efficacy of continuous oral dosing of RO5185426 on tumour response in previously treated patients with metastatic melanoma. www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=NP22657, dostęp: 08.2012.
38. Clinical Trial Result Information. BRIM 3: A randomized, open-label, controlled, multicenter, global study on progression-free and overall survival in previously untreated patients with unresectable stage IIIC or stage IV melanoma with V600E BRAF mutation receiving RO5185426 or dacarbazine. www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=NO25026, dostęp: 08.2012.
39. Farolfi A., Ridolfi L., Guidoboni M. i wsp. Ipilimumab in advanced melanoma: reports of long-lasting responses. *Melanoma Res.* 2012; 22: 263–270.
40. Boni A., Cogdill A.P., Dang P. i wsp. Selective BRAFV600E inhibition enhances T-cell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function. *Cancer Res.* 2010; 70: 5213–5219.
41. Ascierto P.A., Simeone E., Sileni V.Ch. i wsp. Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: data from the Italian Cohort of the Ipilimumab Expanded Access Program. *Cancer Investigation* 2014: 1–6.
42. Kähler K.C., Hauschild A. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2010; 8: 1–9.
43. Chin K., Ibrahim R., Berman D. i wsp. Treatment guidelines for the management of immune-related adverse events in patients treated with ipilimumab, an anti-CTLA-4 therapy. *ESMO Congress* 2008: abstr. 787P.
44. Świąt T., Wysocki P., Wojtukiewicz M. i wsp. Ipilimumab — postępowanie w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. *Onkol. Prakt. Klin.* 2011; 7: 231–245.

45. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H. i wsp. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2014 [Epub ahead of print].
46. Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B. i wsp. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2014 [Epub ahead of print].
47. Robert C., Long G.V., Brady B. i wsp. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.* 2014; DOI: 10.1056/NEJMoa1412082.
48. Weber J., Minor D., D'Angelo D.P. i wsp. A phase 3 randomized, open-label study of nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients with advanced melanoma with prior anti-CTLA-4 Therapy, Madrid, ESMO Conference 2014: abstr. 7218.
49. Olivera J.F. *Cancer Immunology. N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2704–2715.
50. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 2012; 12 (4): 252–264.